

TAKOTSUBO-syndrom

Samara Ahmad Lohan

Prosjektoppgave ved Medisinsk fakultet



UNIVERSITETET I OSLO

September 2011

Innhold

INNHold	2
ABSTRACT	3
1. INNLEDNING	4
1.1 Hva er takotsubo-syndrom?	5-6
1.2 Klinikken – en takotsubo pasient	7-10
1.3 Diagnostikk og funn.....	11-14
1.4 Behandling.....	15-16
1.5 Etiologi og patofysiologi	17-18
1.6 Prognose	19
2. MATERIALE OG METODER	20
3. FEILKILDER	20
4. KONKLUSJON	21
5. REFERANSER	22- 26

Abstract

Background: Takotsubo cardiomyopathy is a recently recognized diagnosis in medical history. It is a rapidly reversible form of cardiomyopathy resembling acute myocardial infarction. The typical takotsubo patient presents with acute chest pain and dyspnea. On admission the cardiac enzymes are slightly elevated and the electrocardiogram (ECG) often shows abnormalities like ST-segment elevation or depression. T-wave inversion and Q-wave formation also are frequently found. Coronary angiography exposes no significant coronary stenosis.

The takotsubo syndrome includes regressive systolic dysfunction, where a left ventriculography reveals transient akinesis of the involved portion of the myocardial wall, usually the apical part, with hyperkinesis of the remaining myocardium, usually the basal part. This leads to ballooning of the noncontracting myocardial wall during systole. Asynergy in right ventricle is less common.

The etiology of takotsubo cardiomyopathy is unclear. The hypotheses are many. The purpose of this study was to get a survey over the hypotheses and present them in details. And in addition present the clinic, diagnostic guidelines, treatment and prognosis.

Methods: With help from my supervisor a literature search was conducted using Pubmed. We searched using the term "Takotsubo cardiomyopathy". The search identified 124 articles. Our purpose was to find reviews and studies describing the disease. Selection of articles was based on relevance according to title and abstract. Studies published in English and Norwegian were considered.

Results: Takotsubo can not be associated with coronary artery disease, even though the symptoms remind of acute heart infarction. The hypotheses considering pathophysiology range from multivessel coronary spasm, catecholamine cardiotoxicity and neurogenic stunned myocardium.

Conclusions: Studies show that takotsubo occurs typically soon after exposure to sudden emotional or physical event. Concepts about the pathogenesis, clinical features, management and prognosis are still evolving.

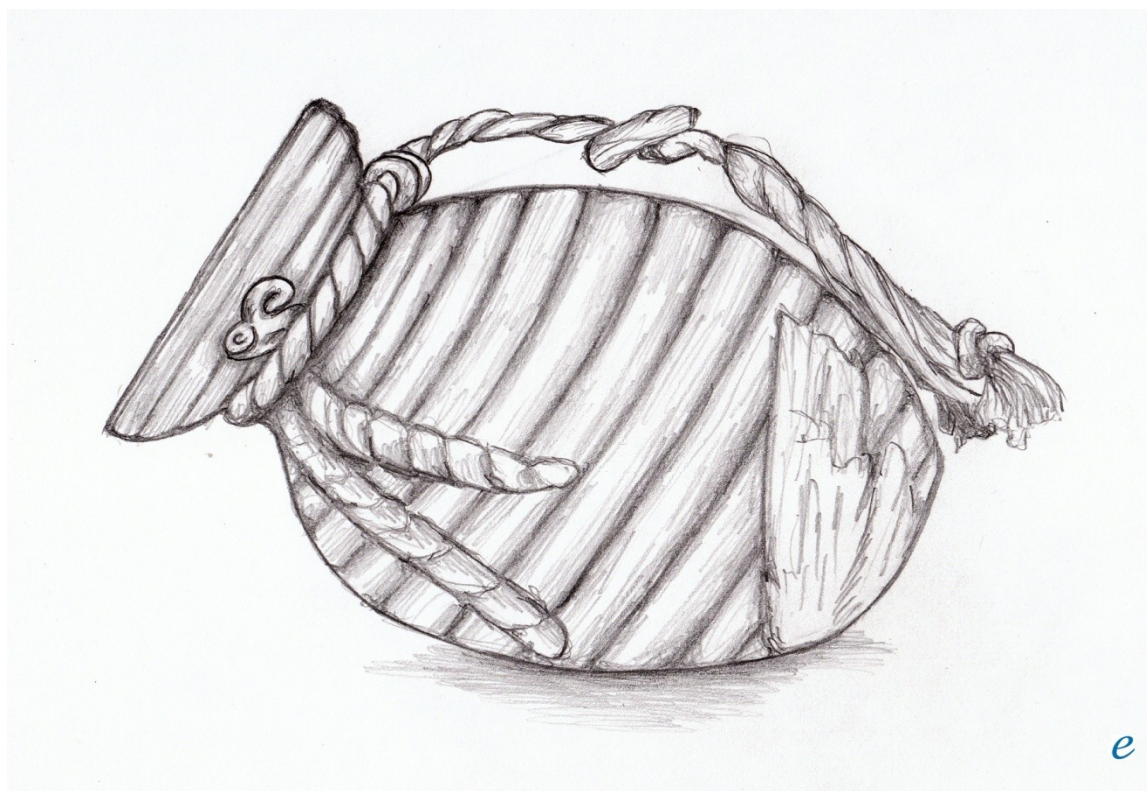
1. Innledning

Til venstre i det øvre midtpartiet av brystkassen, godt beskyttet av ribbena både foran og bak ligger menneskehjertet. Det slår utrolig nok kontinuerlig, helt av seg selv og uten pauser. Takotsubo syndromet handler om nettopp dette organet som i samarbeid med resten av kroppen muliggjør vår eksistens. Men hjertet er ikke viktig kun for dens fysiologiske oppgaver som å pumpe blodet videre til kroppens deler, men også fordi det er i stand til å utvikle og kjenne følelser. Men hva skjer når følelsene er uforventede og så sterke at de overstiger toleranseterskelen og får hjertet til “å gå i surr”? Ett annet navn for takotsubo kardiomyopati er “broken heart syndrom”, nettopp fordi det kan utløses ved blant annet sterkt emosjonelt stress. Jeg ønsker å finne ut hva litteraturen sier om denne tilstanden, er virkelig sterk emosjonell stimuli nok for å sette igang takotsubo kardiomyopati eller finnes det flere bakenforliggende faktorer som må være oppfylt, isåfall hvilken.

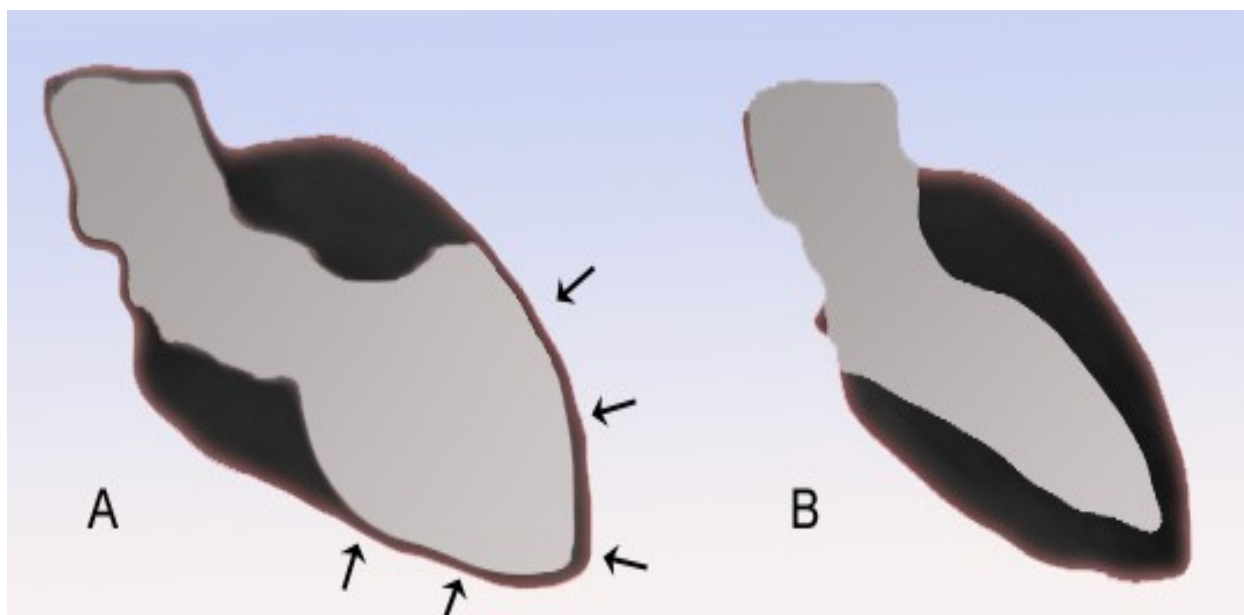
Når bryst smerter ikke er hjerteinfarkt ligger utfordringen i å tenke differensialdiagnostikk. Takotsubokardiomyopati er en differensialdiagnose få kjenner til i dagens medisin. Det er også en av grunnene til at jeg valgte å skrive om denne tilstanden. Det finnes hittil begrenset med kunnskaper om takotsubo syndromet. Flere studier er gjort på området, men en har ikke funnet sikker kunnskap ved alle aspekter ved denne tilstanden. Det er utarbeidet flere hypoteser og teorier, noen mer overbevisende enn andre. I denne oppgaven ønsker jeg å legge frem det lille man har funnet ut, samt de teoriene en har tenkt seg frem til rundt denne sykdommen. Jeg vil ta for meg klinikken, diagnostiseringen, behandlingen, prognosen, prevalensen og patofysiologien så langt det lar seg gjøre.

1.1 Hva er takotsubo kardiomyopati?

Takotsubo kardiomyopati er en tilstand som i klinikken ligner på akutt hjerteinfarkt, men uten at det påvises noen form for koronar stenose. Den ble første gangen beskrevet i Japan i 1991 av Sato et al, hvor det i en artikkel blir omtalt 5 pasienter med takotsubo kardiomyopati (1). Navnet består av ordet “tako” som er blekksprut på japansk, og “tsubo” som er krukke, og betyr opprinnelig “fiskekrukken for fangst av blekksprut” (2). Bakgrunnen for adoptering av dette navnet er formen venstre hjerteventrikkel fikk hos disse pasientene. Det angiografiske bildet hos en takotsubo pasient viser en venstre ventrikkel som er dilatert apikalt i fravær av signifikant koronar stenose, mens den basale delen er hyperkinetisk, noe som gir ett utseende som minner om en takotsubo krukke (3). Se figur 1 (64). Dette er den typiske eller vanligste formen for takotsubo kardiomyopati. Se figur 2 (65).



Figur 1. Japansk fangstkrukke.



Figur 2. A: Takotsubo cardiomyopati. B: Normal kontraksjon av hjerte

Takotsubo kardiomyopati er blitt kjent under flere navn også. Noen av navnene er blitt tildelt etter årsaks forhold, som “stress cardiomyopathy” eller “stress-induced cardiomyopathy” (4,5), og “the broken heart syndrom” (6,7). Andre navn er blitt gitt etter patofysiologi og funn, slik som “ampulla cardiomyopathi” (8), “transient left ventricular apical ballooning” (9,10), og “neurogenic myocardial stunning” (2). Med tiden har takotsubo fått mer oppmerksomhet i medisinen. I Norge ble tilstanden første gangen beskrevet av Graven og medarbeidere fra Levanger, de tok for seg 3 pasienter med tilstanden (11). Etterhvert har en oppdaget nye varianter av sykdommen hvor det er blitt beskrevet forskjellige abnormale kontraksjonsmønstre i myokardveggen. Ved såkalt “invertert takotsubo” finner man ett omvendt kontraksjonsmønster enn den typiske takotsubo varianten beskrevet ovenfor. Det vil si apikal hyperkinesi i hjertets venstre ventrikkle, og akinesi basalt og midtventrikulært (12-19). Kurowski et al fant ut at tilnærmet 40 % av takotsubo pasientene hadde denne inverterte varianten (20). Andre typer som er blitt beskrevet er blant annet en variant hvor en finner transitorisk midtventrikulær ballongaktig utvidelse under systolen med apikal og basal hyperkinesi (15). Dette viser at i prinsippet kan takotsubo fenomenet ramme alle deler av myokardet, og ikke kun apex (21). En har også sett tilfeller hvor høyre ventrikkle har vært involvert, men dette er sjeldent og forekommer hos nær $\frac{1}{4}$ del av pasientene (22,23). I disse tilfellene er venstre ventrikkle dysfunksjonell i langt alvorligere grad og assosieres med dårligere prognose (22,30). Alle disse variantene er sjeldnere enn den beskrevet aller først, men selve sykdomsbildet er i hovedsak likt (2).

1.2 Klinikken – en takotsubo pasient

Sykdomsbildet starter som ved en reel hjerteinfarkt. De vanligste debutsymptomene er at pasienten opplever akutt innsettende brystmerter og dyspnè (3). Ifølge Gianni et al var brystmerter til stede hos 68% og dyspne hos 18% av takotsubo pasientene (3). Pasienten kan også oppleve kvalme, hjertebank, skjelving og synkope (24). Andre elementer i startfasen kan være hypotensjon, sjokk eller hjertestans (24,25). Det er blitt observert både asystole og ventrikkelflimmer hos takotsubo pasientene (25).

Ifølge all litteraturen jeg har lest gjennom er syndromet langt vanligere hos kvinnen enn hos mannen. Den typiske takotsubo pasienten er en kvinne, særlig de postmenopausale kvinnene er den dominerende pasientgruppen (3,9,13,24). Men syndromet kan forekomme hos alt fra unge til gamle personer. I en undersøkelse fra USA (Minneapolis, Minnesota) så man at av 136 pasienter som ble innlagt med takotsubo var den yngste 32 år og den eldste 92 år gammel (25). 13 (10%) var under eller lik 50 år, 130 (96%) var kvinner, og 6 (4%) var menn (25). Den yngste pasienten jeg finner beskrevet i litteraturen med tilstanden er en 27 år gammel kvinne (28). Prevalensen verden over er rapportert til å være 0,7 til 2,5% iblant pasienter med akutt koronar syndrom, hvorav 90% er kvinnelige pasienter, flest postmenopausale (3,12,26). Det synes ikke å være noen betydningsfull forskjell på symptomer, alder ved debut, utløsende årsak, eller komplikasjoner og ugunstig utfall mellom kjønnene, til tross for klart forhøyet forekomst av syndromet hos kvinner (27).

Tilstanden blir i største del av tilfellene utløst av sterke emosjonelle eller fysiske hendelser (12,24,25,). Men det er viktig å notere seg at det finnes tilfeller av takotsubo hvor forutgående emosjonell eller fysisk stress ikke forekommer (24,25). Men dette gjelder fåtall. Sharkey et al rapporterer at av 136 pasienter var det hos hele 121 stykker (89%) signifikant stressfaktor innen 12 timer før takotsubo episoden utløp seg (25). I resten 15 (11%) kunne man ikke identifisere noen stressepisode, til tross for detaljert og gjentakende anamneseopptak (25). Type emosjonell stress kan være så mangt. Tabell 1 viser en oversikt over både emosjonell type og fysisk type belastning hos takotsubo pasientene fra undersøkelsen Sharkey et al (25). Av tabellen fremgår det at emosjonell stress er utløsende årsak i flere av tilfellene enn fysisk stress. Her sees en rekke tilfeller hvor personene er blitt utsatt for emosjonelt stress i form av panikk/frykt, anger/frustrasjon, mellommenneskelige konflikter, økonomiske/jobb problemer, og opplevd tap av viktige personer i ens liv. Av fysisk stress inkluderes blant annet medisinske prosedyrer/kirurgi og ikke kardiell sykdom.

Tabell 1. Eksempler på emosjonelle og fysiske belastninger som utløsende årsak til takotsubo kardimyopati

Emosjonell (n = 64)
Sinne/frustrasjon (n = 10) Opphetet krangel med familiemedlemmer, venner, utleier over leie Frustrasjon vedrørende arbeidsmiljø eller personlige eiendeler Argument med ektemann (rammet av demens) Frustrasjon relatert til organisering av en begivenhet for et fellesskap
Problemer knyttet til økonomi eller sysselsetting (n = 7) Tap ved gambling Svikt i personlig virksomhet førende til tap av livsbesparelser Store forretningsgjeld Stress under møtet med ledelsen på jobben Stressende start på en ny jobb
Sorg/tap (n = 18) Uventet plutselig død hos en nær slektning eller venn Tiårsjubileum av sønns død Hjertestans hos mannen (pasient utførte hjerte-lungeredning) Ektemann med postoperativ hjertestans og anoksisk encefalopati Dødsfall av flere familiemedlemmer over lite tidsrom Melding om sønns død i militæret Tapfølelse etter pensjonering fra en livslang yrkesstilling Truende død av ektemann på grunn av kreft Uttrykking av sorg på minnegudstjeneste for offentlig person (US senator) Død av to hunder (kjæledyr) Refleksjon over svigersønns død under møte i kirken
Interpersonlige konflikter (n = 14) Lang skilsmisse oppgjør som endte med salg av hennes 28 årig gammelt hjem Separasjon fra ektemannen Alvorlig depresjon med selvmordstanker Manglende evne til å holde tritt med datteren under sykkelritt Diskusjon av familieproblemer under psykologisk rådgivning Diskusjon av brors metamfetamin avhengighet og alkoholisme Flytting til fast opphold Fysisk vold fra ektefelle Fremmedgjøring fra datter Overveldende følelser under 50-års bryllupsdag Melding om at bestevenn flytter til ett sted med lang avstand Oppskakende telefon fra en venn Seksuelle overgrep av slektning
Panikk/frykt/angst (n = 15) Fallulykke utendørs om vinteren med hoftebrudd (frykt for å fryse ihjel) Punktert hjul under kjøring på en ekstern vei i Minnesota (uten mobiltelefon) Juridisk oppgjør vedrørende motorkjøretøy ulykke Kjørt seg vill i utrygt nabolag om natten Overveldet av ny dataprogramvare på jobb Frakter mor til legen, kjørt seg vill med flatt dekk Fjørfe låven brent ned (frykt for tap av kyllinger) Angst i forbindelse med en offentlig tale i ett arrangement Plutselig sykdom av ektemann Oversvømmelse i kjeller under et intenst tordenvær Angst om forhøyet blodtrykk / paroksysmal atrieflimmer Angst om elektiv elektrokonvertering ved atrieflimmer Panikk under opplasting av eiendeler i bil under bitter kulde Fall mens alene hjemme, med frykt for å ikke bli funnet Fall hjemme med hoftebrudd, ute av stand til å ringe etter hjelp Panikkanfall under lunge biopsi for mistanke om malignitet

Fysisk (n = 57)**Akutt respirasjons svikt** (n = 15)

Eksaserbasjon av kronisk obstruktiv lungesykdom*
Lungeemboli
Laryngeal obstruksjon fra neoplasme
Respirasjons problemer på grunn av influensa
Akutt epiglotitt som krever intubasjon

Tilstander i sentralnervesystemet (n = 10)

Subaraknoidal blødning
Hjerneskode ved fallulykke
Rupturert cerebral aneurisme
Vaskulitt
Migrene
Hjerneslag
Hjerne abscess

Malignitet † (n = 6)

Langtkomment eller metastaterende kreft
Kjemoterapi for metastaterende kolon eller øsofageal kreft
Metastatisk karsinoid tumor

Infeksjon (n = 3)

Urosepsis
Spinal fusjon sårinfeksjon
Peritonitt fra iskemisk tarm

Post-kirurgi/fraktur (n = 8)

Hysterektomi og bilateral oforektomi
Kne protesekirurgi
Dissektomi og T12-S1 fusjon for skoliose ‡
Cholecystektomi
Dekompresjon av spinal stenose
Perikardicentesis
Hoftefraktur

Annet (n = 15)

Neseblødning behandlet med fenylephrine
Insulin overdosering hjemme ved feil
Forsettlig overdosering av fenegan
Dobutamine stress test
Gastrointestinal blødning/gastroenteritt med dehydrering
Akutt forkastelse av nyre transplant
Diabetisk/nondiabetisk gastroparese
Anoreksia med betydelig vekttap
Reaksjon på allergi medisiner
Forlenget viral lidelse/dehydrering
Hypertensiv krise
Sponering av alkohol

* 11 total tilfeller.

† Koblingen mellom takotsubo kardiomyopati og kreft ble etablert hvis utbruddet av tilstanden kom direkte pga symptomer fra malignitet, kjemoterapi, eller etter melding om diagnosen.

‡ Takotsubo ble oppdaget under generell anestesi.

Litteraturen forteller at emosjonell belastning kan være utløsende årsak, men også fysisk stress er årsaken i mange tilfeller. I tabell 2 vises en oversikt over ulike studier, og sammenligning av emosjonell stress med fysisk stress som utløsende årsak. Av tabellen fremgår at emosjonell belastning og fysisk stress kan begge spille en viktig rolle som trigger. Dermed kan en vel si at det vil i mange tilfeller ikke passe med navnet “brokenheart-syndrom”, men heller “stress-kardiomyopati”. Noen av studiene viser at det ikke alltid er mulig å finne en utløsende stressfaktor, verken emosjonell eller fysisk.

Tabell 2

	Tsuchihashi et al ₁₀	Kurowski et al ₂₀	Kurisu et al ₅₈	Sharkey et al ₅₉	Wittstein et al ₄	Inoue et al ₆₀	Sato et al ₆₁	Bybee et al ₆₂	Yoshida et al ₆₃	Akashi et al ₄₁
Emosjonell stress %	20	42	17	86	100	11	...	38	40	31
Fysisk stress %	43	42	17	14	...	39	100	44	40	69
Ingen kjent stressfaktor%	37	50	...	18	20	...

1.3 Diagnostikk og funn

En rask avklaring av diagnosen er viktig som i enhver hjertesykdom. En takotsubo pasient minner i akutfasen om en reel hjerteinfarkt pasient, og utredes og behandles naturlig nok som det.

EKG tagging hos takotsubo pasientene trenger ikke nødvendigvis å vise patologi. Om det viser abnormaliteter er det som regel i de prekordiale avledningene (9,24,30). Det vanligste funnet er ST-segment elevasjon (STEMI) (9,24,25,30). Også ST-depresjon kan forekomme, men dette er mer sjeldent (9). Se figur 3(28). ST-elevasjon forekommer hos 70% av pasientene, og er ofte flyktige, derfor må EKG tas tidlig i forløpet for at forandringene skal bli oppdaget (12). Dette forekommer i akutfasen, men senere i den subakutte fasen kan sees utvikling av T-bølge inversjon (24,30). I akutfasen kan ofte forlenget forbigående QT-tid sees også (24). 60% får utvikling av inverterte T-bølger (24). Ca 1/3 del av pasientene vil ha transitoriske Q-bølger i EKG selv om myokardskaden er reversibel, noe som igjen kan feiltolkes som gjennomgått STEMI (24,31). Ellers kan det forekomme nonspesifikk venstre grenblokk forandringer (25). Med unntak av ST-segment forandringer, sees de andre abnormale EKG-forandringene sjeldenere. EKG funn hos takotsubo pasientene er altså forenlig med de abnormale forandringer en finner ved fremre- eller nedreveggs hjerteinfarkt (32). Dermed vil det å stille diagnosen takotsubo kardiomyopati utifra ett slikt EKG mønster ikke være mulig (32).

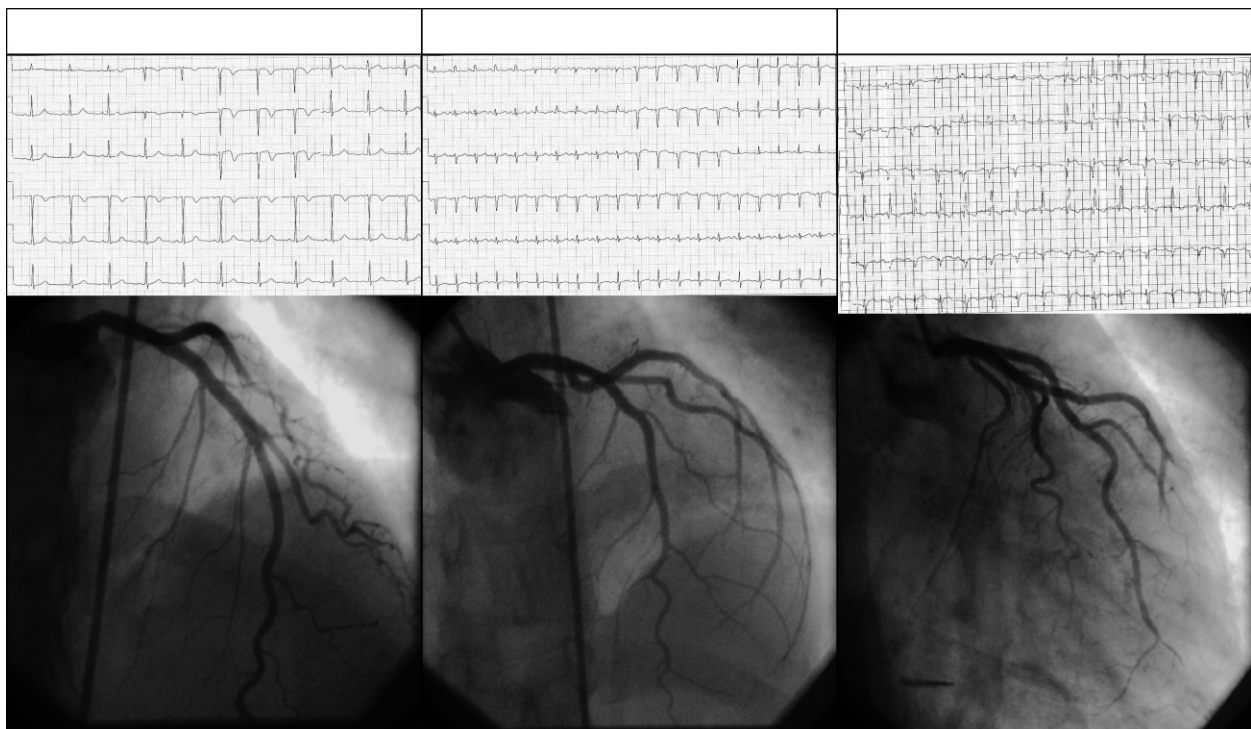
Blodprøver kan vise en liten stigning i infarktmarkører hos noen pasienter (9). Pilgrim et al rapporterte ifølge sitt studiet at 85% av pasientene hadde lett forhøyede verdier av troponin I og T, og 54% hadde stigning i CK-MB (24). Sammenlignet med reelle STEMI pasienter og i forhold til den nedsatte funksjonen til venstre ventrikkel er verdiene lave (45). Det er ingen korresponderende forhold å finne mellom infarktmarkører og EKG, symptomer, eller venstre ventrikkel dysfunksjon (25). Å stille diagnose utifra blodprøver lar seg derfor ikke gjøre. Men mistanken kan forsterkes ved at infarktmarkørene har en uforventet liten stigning i forhold til dysfunksjonen i venstre ventrikkel.

Ekkokardiografi tatt på takotsubo pasienter kan vise en dilatert og hyperkontraktibelt område henholdsvis grunnet akinesi og hyperkinesis i myokardet (9). Slik kan en også få målt en eventuell intraventrikulær trykkgradient. Ved hypotensjon eller hjertesvikt hos pasienten er ekkokardiografi viktig hjelpemiddel for å kunne oppdage en eventuell dynamisk obstruksjon i ventrikkelen. I et studiet som omhandlet ekkokardiografi var ejejsjonsfraksjonen redusert til mellom 20% og 49%, og ventrikkelfunksjonen ble normalisert i løpet av 7 til 37 dagers tid (24). I samme studiet viste det seg at intraventrikulære trykkgradienten mellom apeks og basalområdet var mulig å påvise hos 16% av totalt 165 pasienter (24). Ved ekkokardiografi er differensialdiagnosen fremreveggsinfarkt, men den apikale akinesien er typisk symmetrisk ved takotsubo, og kontraksjon sees kun ved basale områder av ventrikkelen, dette bildet skiller seg fra

fremreveggsinfarkt (33). Men det er viktig å bemerke seg at en ekkokardiografisk bilde av apeks i akutfasen kan være vanskelig å fremstille (12).

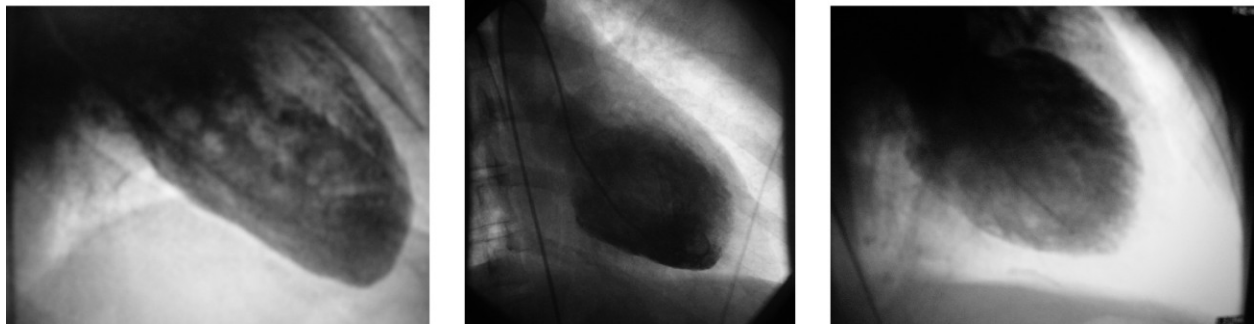
Kardial MR (CMR) benyttet i diagnostikken viser omfanget av ventrikkelaaffeksjonen, samt skiller tilstanden fra hjerteinfarkt og myokarditt, da bildet hos en takotsubo pasient skiller seg fra de andre tilstandene (34). I flere studier av takotsubo er pasientene blitt evaluert etter CMR.

Angiografi med kontrast blir gjerne anvendt hos pasienter med mistanke om STEMI. Det kan føre til at pasienten får takotsubo diagnosen istedet. Hos takotsubo pasienter finner man ingen signifikant okkludert koronararterie (1,35). Det sees ingen tegn til plakkraktur eller trombedannelse (28), tvert imot har de fleste av pasientene helt normale arterier (24). Nettopp dette fraværet av koronarsykdom er karakteristisk for takotsubo syndromet. Se figur 3 (28) . Ved negativ angiografi undersøkelse gjør en som regel angiografisk undersøkelse av venstre ventrikkel som da avklarar diagnosen (2). Se figur 4 (28).

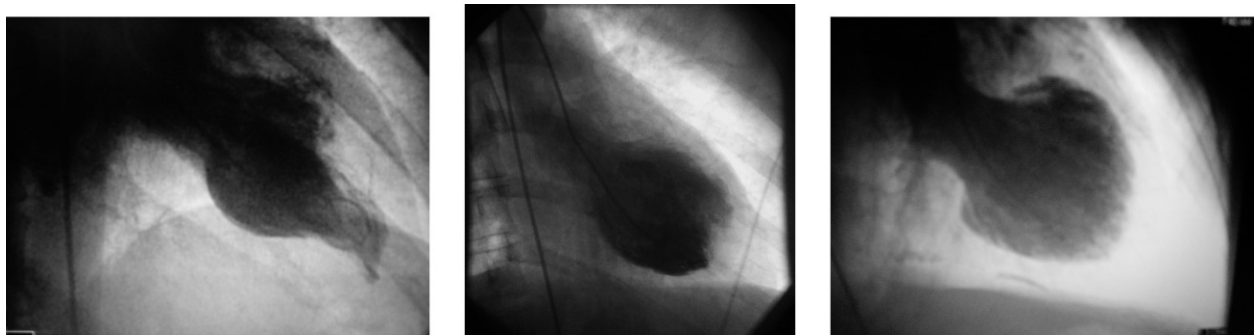


Figur 3. Elektrokardiogram (øverst) og koronar angiografi (nederst). Bilder av 3 forskjellige pasienter i Raghav et al studiet. Pasient 1(fra venstre): ST-elevasjon og T-bølge inversjon i fremre avledning med QT forlengelse (V1, V2, V3). Pasient 2: ST-heving i V2 og V3. Pasient 3: ST-elevasjon i V3, V4 og V5 (anterolateral) med QT forlengelse. Nederste rad viser normal angiografi av de tre pasientene.

Venstre ventrikkell under diastolen hos de samme 3 pasientene som ovenfor (pasient 1 fra venstre).



Venstre ventrikkell under systolen hos de samme 3 pasientene som ovenfor (pasient 1 fra venstre)



Figur 4. Skildrer høyre fremre skrå visning (RAO) av venstre ventrikulogram bilder under diastolen (øverst) og systolen (nederst). Pasient 1: Inferobasal, øvre-fremre utposning under systole danner en omvendt takotsubo-lignende bilde, såkalt invertert takotsubo. Pasient 2: Inferoanterior hypokinesis under systolen mens apex ser ut til kontrahere godt, og dermed er ikke basale segmenter visualisert. Pasient 3: Klassisk takotsubo bildet med stor apikal utposning under systole.

Det er blitt utarbeidet to retningslinjer for diagnostisering av takotsubo kardiomyopati, den ene av Mayo Clinic i USA (se tabell 3) (32), og den andre av Takotsubo Cardiomyopathy Study Group in Japan (36). Retningslinjer fra Mayo klinikken ble første gangen foreslått i 2004 (34), og senere revidert i 2008 (12). De fra Japan er mer detaljert enn de fra Mayo klinikken. De skiller seg fra hverandre når det kommer til hva som skal inkluderes innenfor begrepet takotsubo. De japanske retningslinjer kaller tilstander som kan gi takotsubo lignende bildet av hjertet, det vil si apikal utposning, for eksempel ved feokromocytom, eller ved subaraknoidal blødning for “takotsubo-lignende myokardiell dysfunksjon” (36), mens retningslinjer fra Mayo Clinic inkluderer ikke slike tilstander innenfor takotsubo begrepet (32). Generelt er det viktigste kriteriet for takotsubo kardiomyopati fravær av koronarsykdom og normalisering av ejeksjonsfraksjonen i løpet av kort tid. På den måten kan ikke diagnosen settes før i ettertid, nemlig etter normalisering av ejeksjonsfraksjonen, så diagnose settingen bør dermed ikke være basert på kun enkeltelementer ved syndromet.

Tabell 3. Mayo kriterier for the Diagnose setting av takotsubo syndrom	
1.	Forbigående akinesis, hypokinesi eller dyskinesis av venstre ventrikkels midtre segment med eller uten apikal affeksjon. Den abnormale veggmobiliteten skal ikke passe med blodforsyningen fra en enkelt arterie.
2.	Fravær av signifikant obstruktiv koronarsykdom eller holdepunkter for akutt plakk ruptur.
3.	Tilstedeværelse av EKG-funn (enten ST-segment elevasjon or T-bølge inversjon), og beskjeden stigning av infarktmarkører.
4.	Signifikant fravær av: <ul style="list-style-type: none"> 1. nylig hode traume 2. intrakraniell blødning 3. feokromocytom 4. obstruktiv koronar arterie lidelse 5. myokarditt 6. hypertrofisk kardiomyopati

1.4 Behandling

Det er ingen spesifikk behandling for takotsubo kardiomyopati å finne i litteraturen. Syndromet som gir venstre ventrikkel dysfunksjon normaliseres av seg selv etter noen ukers tid. Hele 96% opplever fullstendig normalisering innen 7 til 37 dager (24,26). Men i selve akutfasen skal behandlingen tilpasses klinikken en ser hos pasienten. Da pasienten som nevnt har et symptom bilde som minner om hjerteinfarkt er EKG-monitorering, antitrombotisk behandling, og avklarende koronar angiografi naturlig nok ansett som viktige prosedyrer i håndtering av pasienten (12). Av medikamenter nevner litteraturen bruk av smertestillende, beta-blokkere, diuretika og ACE-hemmere avhengig av pasientens kliniske bildet. Sammenlignet med placebo har ikke behandling med slike medikamenter gitt noen gunstig langtidseffekt (37), men etisk sett blir det likevel ansett som riktig ting å gjøre under akutfasen.

Enkelte forfattere anbefaler kronisk behandling med betablokkere hos takotsubo pasientene, dette for å forhindre residiv (24). Mens andre anbefaler ACE-hemmere, men det finnes ingen kjente studier som har evaluert nødvendigheten av denne langtidsbehandlingen (24). Forsiktig bruk av dopamin eller doputamin er blitt brukt og anbefalt i akutfasen under ustabil tilstand uten venstre ventrikkel obstruksjon (18,38).

En kan støte på trombosedannelse hos takotsubo pasienter. Pasienter med alvorlig systolisk dysfunksjon i venstre ventrikkel anbefales derfor antikoagulasjonsbehandling med lavmolekylær heparin i akutfasen, og inntil normalisering av ventrikkelfunksjonen (17). Men fordi apikale utposning øker risikoen for myokardruptur, er det fortsatt kontroversielt om behandling med acetylsalisylsyre eller heparin bør være indisert (27). Langvarig antikoagulasjonsbehandling er ikke nødvendig etter normalisering (38). En systematisk oversikt viste at det forekom trombedannelse i venstre ventrikkel i 2,5% av tilfellene, men det var kun i 0,8% av tilfellene en kunne se tegn til komplikasjoner som følge av det. Ingen av disse tilfellene resulterte i død eller kirurgi (39).

Dersom pasienten utvikler akutt hjertesvikt slik at beta-blokkere er kontraindisert, anbefales det å bruke fenylefedrin og intravenøs væske (40). Dette vil øke afterload som da igjen øker ventrikkelstørrelsen og reduserer den intrakavitære obstruksjonen. Om det oppstår kardiogent sjokk hos pasienten uten at det er obstruksjon tilstede anbefaler litteraturen behandling med inotrope medikamenter og aorta-ballongpumpe (12,41). Aortaballong-pumpe hadde i en studie gunstig effekt hos 11% av pasientene med alvorlig ventrikkelsvikt, men det kan samtidig gi ufordelaktig utløp ved at det kan øke obstruksjonsgraden (24).

Forlenget QT-tid hos takotsubo pasientene kan føre til utvikling av arytmier (42), men antiarytmika blir ikke administrert profylaktisk (27). Litteraturen anbefaler magnesium sulfat med god effekt ved ventrikkelt takykardi i akutfasen dersom QT-intervall er forlenget (27).

Østrogenbehandling har vist seg gunstig i forebygging hos dyremodeller av takotsubo kardiomyopati (27). Slikt kan vurderes hos eldre kvinner som har opplevd en episode med takotsubo, for å unngå residiv. Men kliniske studier av østrogen administrasjon i slike pasienter har ikke blitt utført (27).

1.5 Etiologi og patofysiologi

Den eksakte etiologien til takotsubo syndromet er fortsatt ukjent. Det har vært forslått mange hypoteser om patogenesen bak takotsubo, men uten at disse har fått tilslutning. Noen av hypotesene har vært mer overbevisende enn andre. Jeg tar for meg noen av de hypotesene jeg ser for meg som viktigste å ta opp.

De takotsubo pasientene en har tatt biopsi fra har gitt samme resultat. Det viser interstitiell infiltrasjon av hovedsaklig mononukleære lymfocytter, leukocytter og makrofager. En ser fibrose i myokardet, og båndformet kontraktilt mønster med eller uten utilslørt myocyt nekrose (27). De inflammatoriske forandringene og det kontraktile mønsteret skiller takotsubo kardiomyopati fra de biopsi forandringene som sees hos pasienter med reel hjerteinfarkt ved okkludert koronararterie, som da viser nekrose (27). Iskemisk myokard danner ikke de samme histologiske forandringene som en ser ved takotsubo. Men biopsi forandringene sett hos takotsubo pasienter ligner på det en ser hos pasienter med tilstander med forhøyet katekolaminer (26,38).

En av hypotesene som er foreslått i litteraturen om patogenesen bak takotsubo er koronararterie spasmer, inkludert spasme i epikardielle arterier og mikrovaskulær spasmer (3,10,12,24,43,44). Det kan resultere i reversibel ventrikkel dysfunksjon og regionalt myokardiell stunning (3,12,24,44). Men slik spontan koronar spasme har ikke blitt observert helt sikkert hos noen takotsubo pasient (27). Dessuten kan ikke spasme i epikardielle arterier og regionalt myokard stunning alene forklare misforholdet mellom den alvorlige apikale ventrikkel dysfunksjonen som sees ved takotsubo kardiomyopati og den svært lille økningen av kardielle enzymer (27). Nedsatt koronar blodstrøm forårsaket av plakk ruptur har også vært foreslått som en av årsakene til takotsubo kardiomyopati. Men det vil etter plakkraktur i en enkelt koronararterie, ikke forventes at det affiserte forsyningsområdet vil utvide utover det perfusjons territorium tillater (27). Så denne teorien blir usannsynlig.

Katekolamin kardiotoksitet er en hypotese som er blitt populær i litteraturen. Pasienter med takotsubo kardiomyopati har en bemerkelsesverdig økning i plasma katekolaminer (4). Wittstein et al sammenlignet plasmakatekolaminer hos en gruppe på 13 pasienter med takotsubo, med en gruppe på 7 pasienter som var innlagt for akutt hjerteinfarkt (Killip klasse III) (4). En oppdaget at plasmanivåene av både adrenalin og noradrenalin var betydelig økt hos takotsubo pasientene. Forfatterne foreslo at de svært forhøye katekolamin nivåer kunne være den viktigste patogenetiske faktoren (46). Og det er dessuten ett kjent fenomen at pasienter med feokromocytom får reversibel kardiomyopati grunnet forhøye plasmakatekolaminer. Men forhøye plasmakatekolamin nivåer er ikke alltid ett funn hos pasienter med denne tilstanden. Histologisk er forandringene ved takotsubo kardiomyopati svært like forandringer en ser ved katekolamin kardiotoksitet både hos dyr (47) og mennesker (48). Toksisk virkning av forhøye katekolaminer gjenspeiler skadene trolig gjennom høye intracellulære Ca^{2+} konsentrasjoner, og det har

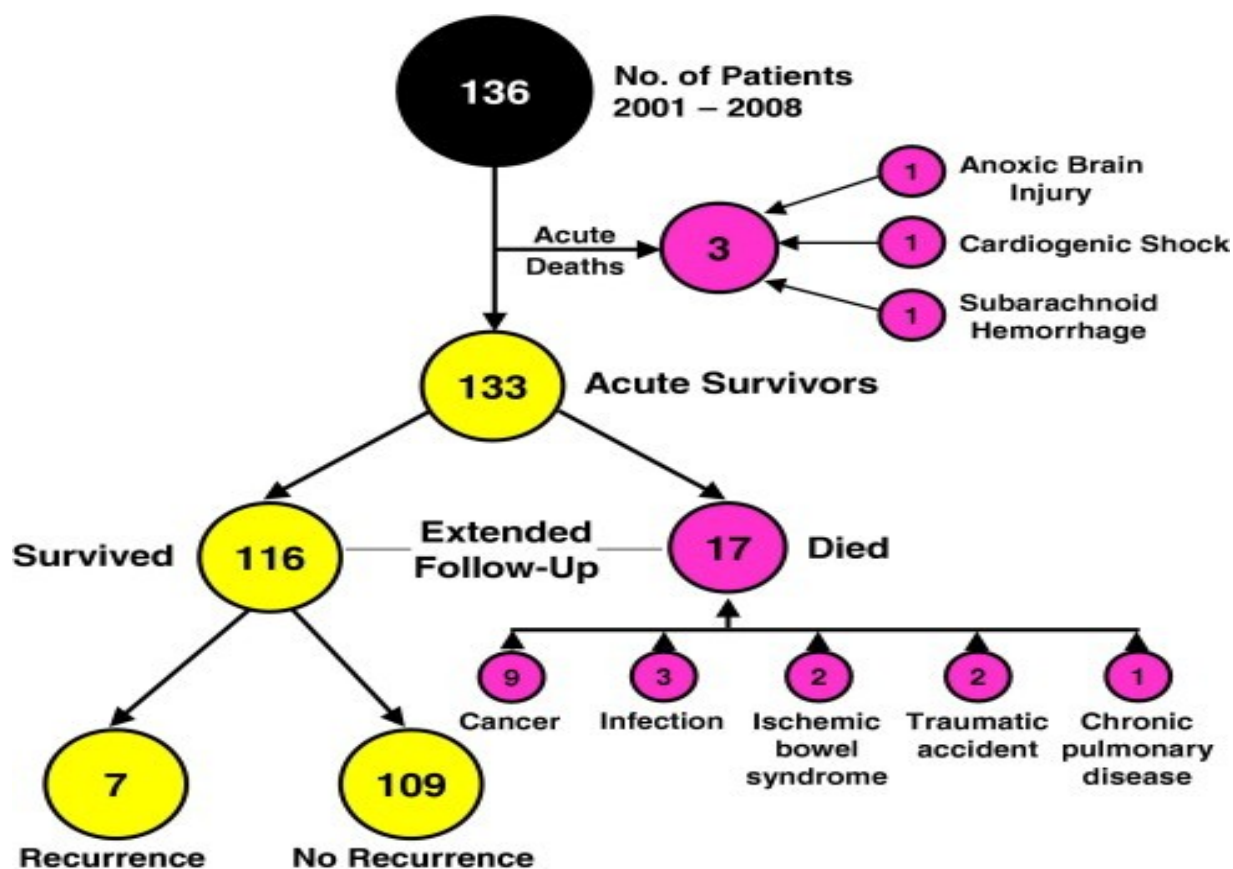
vært foreslått at det er denne Ca^{2+} overbelastning i myokardet som fører til ventrikkeldysfunksjon (48). Diffus hjertesvikt kan føre til økt produksjon av katekolaminer, men når likevel ikke de høye konsentrasjonsnivåene som sees ved takotsubo og kan heller ikke forklare det mønsteret en ser ved takotsubo kardiomyopathy (27). Sirkulerende adrenalin utøver langt mer potent hormonell effekt på hjertet enn noradrenalin, derfor reflekterer takotsubo kardiomyopati adrenalin induert toksisitet i størst grad (27).

En annen viktig hypotese om patogenesen er myokard stunning forårsaket av nevrogene årsaker. Hjerte dysfunksjonen og EKG forandringene ved takotsubo kardiomyopati kan gjenspeile aktivisering av sentrale nevrogene mekanismer analoge til de fremkalt av subaraknoidal blødning (49). Intrakraniell patologi kan gi samme histopatologisk bilde som ses ved takotsubo kardiomyopati (53). Det er viktig å bemerke seg at apeks har en større tetthet av beta-adrenerge reseptorer (50,51). Dette kan være med på å forklare dyskinesien en ser i apikale del i akutfasen (50). Men denne forklaringen dekker ikke de andre typene en har sett av takotsubo kardiomyopati, som invertert takotsubo og midtventrikulær dyskinesi (14,15). I tillegg er det kjent at kardiell sympatektomi forebygger hjerne-mediert hjerteskaade (52). Dermed kan det tenkes at stunning i myokardet ved takotsubo er nevrogen forårsaket.

Takotsubo er mest sett hos postmenopausale kvinner, og dette assosieres med nedsatt østrogenproduksjon (54). Østrogenproduksjonen skal beskytte karsengen under katekolamininstigningen. Mens hos postmenopausale kvinner vil det nedsatte nivået endre den endoteliale funksjonen og dermed gjøre kvinnen mer utsatt for sympatisk mediert myokardiell stunning (55).

1.6 Prognose

Flestparten av takotsubopasienter har en god prognose. Normalisering av hjertets funksjon skjer i løpet av dager til uker, 7 til 37 dager (24,26). 319 pasienter ble fulgt opp med varierende oppfølgingstid fra 2 uker til 5 år, hvor hele 96% viste komplett normalisering (3,24). Den mest vanlige komplikasjonen sett er hjertesvikt med eller uten lungeødem (27). Ellers er det rapportert venstreventrikel veggruptur, akutt perikarditt, dynamisk intraventrikulær obstruksjon, mitrallinsuffiensi, ventrikelarytmier, trombosedannelse, slag, sjokk eller død. (29,54,56-58). Sykehusmortaliteten ved takotsubo kardiomyopati er svært lav, med 1 og 2% i samlematerialer (3,12,24). Tilbakefall er rapportert hos tilnærmet 10% (12,46). Figur 5 viser en utvikling av 136 pasienter (25). Det viser akutt dødsfall hos 3 pasienter som følge av hjerneskade, sjokk, og subaraknoidal blødning. Mens 133 overlevde den akutte fasen. Residiv tallet er som figuren viser svært lav.



Figur 5. Utvikling og oppfølging av 136 pasienter i Sharkey et al studiet.

2. Materiale og Metoder

Litteraturen brukt i denne oppgaven ble skaffet til veie ved bruk av databasene Pubmed og søkemotoren Google. Søket i Pubmed ble foretatt sammen med veilederen min. Følgende ord ble brukt i søkene: takotsubo kardiomyopati. Søket gav 124 treff i Pubmed. Innholdet i artiklene ble vurdert etter tittel og abstracts. Med hjelp fra veilederen min ble det valgt ut artikler som ble brukt som hovedartikler i denne oppgaven. Bare studier publisert på engelsk og norsk ble inkludert. Jeg søkte også etter relevante artikler i referanselistene i de inkluderte artiklene.

3. Feilkilder

Under mitt arbeid med oppgaven har jeg valgt å ikke sette meg inn i arbeidsmetoden til de ulike studiene. Det er snakk om store studier i ulike deler av verden, hvor resultatene er publisert blant annet i internasjonale medisinske databaser. Disse databasene er ansett som pålitelige.

4. Konklusjon

Som presentert i første del av oppgaven er takotsubo syndromet en forbigående kardiomyopati som er fullstendig reversibel. Klinikken minner om en akutt hjerteinfarkt tilfelle med brystmerter og ofte også dyspne. Sykehistorie og klinikken kan gi en mistanke, men diagnosen kan først bekreftes etter signifikante negative funn for koronar sykdom. Det finnes ingen spesifikke retningslinjer for behandling av takotsubo syndromet, derav behandles pasienten etter det akutte sykdomsbildet. Den typiske pasienten er en postmenopausal kvinne. Syndromet er også blitt sett hos unge mennesker, helt ned i 30-årene.

Jeg ønsket som nevnt i innledningen å finne ut hva forholdet mellom emosjonell belastning og takotsubo syndromet er. Det store spørsmålet var, kan emosjonell belastning være nok for utløsning av takotsubo kardiomyopati, eller er det andre faktorer som også spiller en viktig rolle. Hvorvidt det er andre sentrale årsaker er ikke helt kjent enda, men koronar patologi er ikke en av faktorene, tvert imot skal det være utelukket for at diagnosen skal kunne stilles.

Den eksakte etiologien til takotsubo syndromet er fortsatt ukjent. Det er foreslått en del hypoteser rundt patogenesen, og jeg har presentert de mest sentrale teoriene. Biopsi tatt fra takotsubo pasienter viser interstitiell inflammasjon. Det sees fibrose i myokardet, og båndformet kontraktilt mønster med myocyt nekrose. Iskemisk myokard danner ikke de samme histologiske forandringene som en ser ved takotsubo, dermed kan en se på takotsubo kardiomyopati og iskemisk myokard på grunn av okkludert arterie som to ulike tilstander. Koronararterie spasmer, myokard stunning forårsaket av nevrogene årsaker, og katekolamin kardiotoksitet er hypoteser som er blitt populære i litteraturen. Spesielt katekolamin kardiotoksitet blir plassert som en av de mest sentrale teoriene. Men ingen av disse teoriene har fått fullstendig tilslutning. Min endelige konklusjon vil være at det ikke finnes tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon til å si hva den eksakte patogenesen er bak takotsubo, men studier viser at emosjonell stress eller fysisk stress kan være nok til å utløse takotsubo anfall. Men hva som gjør den enkelte mer utsatt enn andre er fortsatt uvisst.

5. Referanser

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-214.
2. Erlend Haugen Lundemo. Takotsubokardiomyopati – en nyoppdaget hjertesykdom. *Hjerteforum* Nr 1, 2010;23:55-60.
3. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systemic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-1529.
4. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohormonal features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539–548.
5. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart* 1997;78:509–511.
6. Brandspiegel HZ, Marinchak RA, Rials SJ, et al. A broken heart. *Circulation* 1998;98:1349.
7. Flavahan NA. A farewell kiss triggers a broken heart? *Circ Res* 2006;98:1117–1119.
8. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy (Takotsubo cardiomyopathy) reversible LV dysfunction with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000;64:156–159.
9. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858–865.
10. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina pectoris-myocardial infarction investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11–18.
11. Graven T, Dalen H, Klykken B, et al. Takotsubokardiomyopati – aktuell differensialdiagnose til hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:2641-2644.
12. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
13. Lee Y-P, Poh K-K, Razak A, et al. Diverse clinical spectrum of stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009;133:272–275.

14. Van der Walle SOA, Gevaert SA, Gheeraert PJ, et al. Transient stress-induced cardiomyopathy with an “inverted takotsubo” contractile pattern. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1499-14502.
15. Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:579-583.
16. Robles P, Alonso M, Huelmos AI, et al. Images in cardiovascular medicine. Atypical transient left ventricular ballooning without involvement of apical segment. *Circulation* 2006;113:e686-e688.
17. Haghi D, Papavassiliu T, Fluchter S, et al. Variant form of the acute apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): observation on a novel entity. *Heart* 2006;92:392-394.
18. Nanda S, Pamula J, Bhatt SP, et al. Takotsubo cardiomyopathy – a new variant and widening disease spectrum. *Int J Cardiol* 2007;120:e34-e36.
19. Blessing E, Steen H, Rosenberg M, et al. Recurrence of takotsubo cardiomyopathy with variant forms of left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:439.e11– 439.e12.
20. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132:809–816.
21. Ferrer MC, Moreno R, Villarreal S, et al. Transient inferior dyskinesia: the tako-tsubo syndrome applied to the right coronary artery. *Int J Cardiol* 2007;116:403-404.
22. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:2433-2439.
23. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J* 2006;152:469.e9-13.
24. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 2008;124:283-292.
25. Scott W, Sharkey, Denise C, Windenburg, John R, Lesser et al. Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:333-341.
26. Ellison GM, Torella D, Karakikes I, et al. *J Biol Chem* 2007;282:11397-11409.
27. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754–2762.

28. Raghav Gupta, Candice Sech, Ralph Lazzara. Transient Cardiac Ballooning - The Syndrome. Clin Cardiol 2009;614-620.
29. Elesber AA, Prasad A, Bybee KA et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1082-1083.
30. Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, et al. Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. Am J Cardiol 2007;99:182-185.
31. Sharkey SW. Electrocardiogram mimics of acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging in patients with tako-tsubo (stress) cardiomyopathy. J Electrocardiol 2008;41:621-5.
32. Bybee KA, Motiei A, Syed IS, et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. J Electrocardiol 2007;40:38.e1–38.e6.
33. Park JH, Kang SJ, Song JK, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. Chest 2005;128:296-302.
34. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, et al. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). Am J Cardiol 2007;100:296-301.
35. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. Cardiology 2003;100:61-66
36. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Takotsubo Cardiomyopathy Study Group. Guidelines for diagnosis of Takotsubo (apulla) cardiomyopathy. Circ J 2007;71:990–992.
37. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, et al. Chronic pharmacological treatment in Takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;127(1):121–123.
38. Nef HM, Mollmann H, Elasser A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). Heart 2007;93:1309-1315.
39. de Gregorio C, Grimaldi P, Lentini C. Left ventricular thrombus formation and cardioembolic complications in patients with Takotsubo-like syndrome: a systematic review. Int J Cardiol 2008;131:18–24.

40. Ohba Y, Takemoto M, Nakano M, et al. Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction. *Int J Cardiol* 2006;107:120-122
41. Akashi YJ, Musha H, Kida K et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1171-1176.
42. Konety SH, Horwitz P, Lindower P et al. Arrhythmias in tako-tsubo syndrome: benign or malignant? *Int J Cardiol* 2007;114:141-144.
43. Voss S, Hilpert P, Krause N et al. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:395-404.
44. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo, Japan: Kagakuhyouronsha; 1990:56-64.
45. Pernicova I, Garg S, Bourantas Christos V et al. Takotsubo Cardiomyopathy: A review of the Literature. *Angiology* 2010;61:166-173.
46. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:448-452.
47. Movahed A, Reeves WC, Mehta PM et al. Norepinephrine-induced left ventricular dysfunction in anesthetized and conscious, sedated dogs. *Int J Cardiol* 1994;45:23-33.
48. Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia: a histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest* 1991;99:382-385.
49. Benarroch EE. The central autonomic networkfunctional: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993;68:988-1001.
50. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res* 1993;27:192-198.
51. Pierpont GL, DeMaster EG, Cohn JN. Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. *Am J Physiol* 1984;246:H824-829.
52. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK et al. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *Ann thorac Surg* 1986;41:520-524.
53. White M, Wiechmann RJ, Roden RL et al. Cardiac fl-adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury: evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 1995;92:2183-2189.

54. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005;10:311-316.
55. Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, et al. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42 Suppl 1:S117-119.
56. Chandrasegaram MD, Celermajer DS, Wilson MK et al. Apical ballooning syndrome complicated by acute severe mitral regurgitation with left ventricular outflow obstruction – case report. *J Cardiothorac Surg* 2007 (Feb);2:14.
57. Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H, et al. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:821–824.
58. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:448–455.
59. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111:472–479.
60. Inoue M, Shimizu M, Ino H et al. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circ J* 2005;69:89–94
61. Sato M, Fujita S, Saito A et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called “Takotsubo” cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J* 2006;70:947–953.
62. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:343–346.
63. Yoshida T, Hibino T, Kako N et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007;28:2598–2604.
64. <http://emedicine.medscape.com/article/1513631-overview>
65. <http://en.wikipedia.org/wiki/Takotsubo>